

ВЛИЯНИЕ СЛУЧАЙНОГО ХАРАКТЕРА ДЛИНЫ ВЕТВЕЙ ДЕНДРИТОВ НА ПАССИВНУЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ НЕЙРОНОВ: МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**А.В.Каспиржний***Днепропетровский национальный университет, пр. Гагарина, 72, Днепропетровск, 49050**e-mail: kaspirzhny@gmail.com*

Поступила в редакцию 28 апреля 2009 г.

Принята 15 мая 2009 г.

На компьютерных моделях пассивного стохастического дендритного ветвления нейрона, показано влияние случайного характера длины ветвей на электротоническую (пассивную электрическую) структуру. Электротоническая структура моделей строилась как дерево профилей функции эффективности соматопетальной передачи тока от одиночных источников. Рассматривались модели с пассивной мембраной и условием отсутствия тока утечки на конце ветвей. На моделях с равномерным на интервале и нормальным распределением длин ветвей показано, что распределение значений эффективности передачи тока становится смещенным в сторону меньших значений. Описан критерий различения дендритных ветвей по эффективности соматопетальной передачи тока. На модели асимметричного стохастического ветвления показаны возможность применения этого критерия для различения групп ветвей, а так же, характерное изменение условий различения при изменении удельного сопротивления мембраны дендритов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электрическая структура, стохастическая модель, дендритное ветвление, компьютерное моделирование, NEURON

Для описания сложных форм дендритных ветвлений предложено множество морфометрических параметров и методов их расчета [1]. Однако это разнообразие скорее усложняет сравнительный анализ разных дендритных структур, особенно с точки зрения их функциональных свойств. Другой подход предложен в работе [2]. Предлагается рассматривать топологически и метрически сложное дендритное ветвление как стохастическую структуру, разные элементы которой являются выборками случайных объектов. Это позволяет множество морфометрических данных заменить только характеристиками распределений их генеральных совокупностей. Эти параметры могут быть использованы для построения статистических моделей дендритных ветвлений [3–7] – “дендритов”, статистические параметры которых соответствуют параметрам оцифрованных нейронов.

Для ответа на вопрос об адекватности передачи такими моделями функциональных свойств реальных нейронов, а так же для более глубокого понимания правил формирования электрической структуры геометрически сложного нейрона, необходимо изучить, как стохастический характер метрических параметров дендритного ветвления проявляются в его электрической структуре. В данной работе исследуются пассивные электрические передаточные свойства простых статистических моделей дендритного ветвления, в которых случайным морфометрическим параметром является длина однородных ветвей. Целью работы является выявление особенностей электротонической структуры нейрона, которые обусловлены стохастическим характером длин ветвей дендритов. Электротоническая структура (пассивная электрическая структура) моделей дендритного ветвления строится как множество профилей функции эффективности пассивной соматопетальной передачи тока от одиночных источников $T(x)$ [8]. На модели, состоящей из одной выборки однородных пассивных ветвей, длины которых случайны, показана характерная особенность, заклю-

чающаяся в асимметрии формы распределения значений функции $T(x)$. На модели метрически асимметричной дендритной бифуркации предложена мера различения ветвей по эффективности пассивной передачи тока, а на стохастической модели, состоящей из двух выборок однородных пассивных ветвей, показано влияние стохастического характера длины на различимость согласно предложенной мере.

МОДЕЛЬ

Функция эффективности передачи тока

Прототипом для моделей стохастического дендритного ветвления является трехмерная компьютерная реконструкция отводящего мотонейрона крысы [9]. Электротоническая (пассивная электрическая) структура моделей отображается в виде дерева профилей функции эффективности передачи тока в сому от одиночного источника $T(x)$ [8]. Каждый профиль соответствует ветви модели дендрита. Построенное таким образом дерево электротонических профилей топологически гомеоморфно дендритному ветвлению и отображает карту эффективности пассивной передачи тока разными ветвями в сому нейрона. Профили функции $T(x)$ для реконструированного нейрона рассчитывались для удельного сопротивления мембраны $R_m = 10 \text{ кОм} \cdot \text{см}^2$ при помощи программы NEURON [10] по методу, описанному в работах [11,12]:

$$T(x) = [E(x) - E_p] / [E(0) - E_p], \quad (1)$$

где x – маршрутное расстояние (расстояние, отсчитанное вдоль ветви) точки дендрита от сомы (точка $x = 0$), $E(x)$ – мембранный потенциал дендрита на маршрутном расстоянии x , который возникает в ответ на инъекцию постоянного тока в сому, $E(0)$ – мембранный потенциал на соме, $E_p = -65 \text{ мВ}$ – потенциал покоя пассивной мембраны.

Для однородного неразветвленного пассивного дендритного кабеля конечной длины при условии отсутствия тока утечки на конце выражение для функции $T(x; R_m)$ получается в результате решения стационарного кабельного уравнения [13]:

$$T(x; R_m) = ch \left[\frac{l-x}{\lambda(R_m)} \right] / ch \left[\frac{l}{\lambda(R_m)} \right], \quad (2)$$

где $\lambda(R_m) = \sqrt{(R_m D) / (4 R_i)}$ – электротоническая постоянная длины, R_m – удельное сопротивление мембраны, R_i – удельное сопротивление цитоплазмы, D – диаметр кабеля (во всех расчетах значения $R_i = 100 \text{ Ом} \cdot \text{см}$ и $D = 1 \text{ мкм}$ были одинаковы), l – длина кабеля. Для стохастических моделей расчеты выполнены с помощью программы Matlab, для разных значений удельного сопротивления мембраны R_m .

Стохастическая модель дендритного ветвления

Стохастическая модель представляет собой выборку объемом $n = 20$ однородных пассивных дендритов, выходящих из одной точки, длины которых в двух численных экспериментах распределены равномерно на интервале или нормально. Плотность вероятности равномерного на интервале распределения значений длин ветвей равна:

$$f(l) = \begin{cases} 1/h; & l \in [l_0; l_1] \\ 0; & \text{иначе} \end{cases}, \quad (3)$$

где l_0 и l_1 – нижняя и верхняя границы интервала, $h = (l_1 - l_0)$ – ширина интервала. Среднее значение $\langle l \rangle = (l_0 + h) / 2$, дисперсия $\sigma^2 = h^2 / 12$. Плотность вероятности нормального распределения длин равна:

$$f(l) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(l - \langle l \rangle)^2}{2\sigma^2}\right), \quad (4)$$

где среднее значение длины $\langle l \rangle$ и дисперсия σ выбирались такими же, как и для равномерного на интервале распределения.

Поскольку для построенных моделей функция $T(x; R_m)$ – дифференцируемая строго убывающая, зависящая от случайного параметра l , то плотность вероятности распределения значений $T(x; R_m)$ равна:

$$g(T) = f[\psi(T)] \cdot |\psi'(T)|, \quad (5)$$

где $l = \psi(T)$ – функция, обратная к (2).

$$l = \psi(T) = \lambda(R_m) \cdot \operatorname{arth} \left[\frac{ch(x/\lambda(R_m)) - T}{sh(x/\lambda(R_m))} \right]. \quad (6)$$

Подставляя функцию $\psi(T)$, её производную и соответствующую функцию плотности распределения длин ветвей (3) или (4) в выражение (5), несложно получить выражения для плотности распределения эффективности передачи тока $g[T(x; R_m)]$ для каждой из моделей стохастического дендритного ветвления.

Вторая стохастическая модель состоит из двух выборок однородных пассивных дендритных кабелей, так же выходящих из одной точки. Длины кабелей, принадлежащих разным выборкам, распределены равномерно на разных, не пересекающихся интервалах.

Критерий различения ветвей по эффективности передачи тока определен на простейшей асимметричной дендритной бифуркации. В модели две однородные неразветвленные цилиндрические ветви диаметром $D = 1$ мкм с пассивной мембраной, удельным сопротивлением цитоплазмы $R_i = 100$ Ом·см и условием отсутствия тока утечки на конце выходят из общей точки (“сомы”). Метрическая асимметрия ветвей заключается в различии их длин $l_1 = 200$ и $l_2 = 230$ мкм. Различие эффективности соматопетальной передачи тока $\Delta T(x; R_m) = |T_1(x; R_m) - T_2(x; R_m)|$ является функцией, зависящей как от маршрутной координаты эквидистантных точек асимметричных ветвей x , так и от удельного сопротивления мембраны R_m . Будем считать, что две дендритные ветви различимы по эффективности передачи тока от одиночных источников в сому, если $\Delta T(x; R_m)$ превышает некоторую величину δ_T , которую назовем разрешающей способностью. Маршрутное расстояние от сомы, на котором выполняется строгое равенство $\Delta T(x; R_m) = \delta_T$, является границей областей модели асимметричного дендритного ветвления, в пределах которых возможно или невозможно их различение по $T(x; R_m)$ при выбранной разрешающей способности. Для функции (2) получено решение этого уравнения, которое показывает зависимость положения границы от параметров модели:

$$x_B(R_m) = \lambda(R_m) \cdot \operatorname{arsh} \left[\frac{\delta_T}{th(l_2/\lambda(R_m)) - th(l_1/\lambda(R_m))} \right], \quad (7)$$

где l_2 – длина длинной ветви, l_1 – длина короткой ветви модели.

В рассмотренной модели стохастического дендритного ветвления короткая и длинная ветви заменялись выборками объемом $n_1 = n_2 = 20$ соответственно коротких и длинных ветвей. Интервалы, на которых распределены значения длин, не пересекаются, генеральные средние значения равны длинам ветвей асимметричной дендритной бифуркации $m_1 = l_1 = 200$ и $m_2 = l_2 = 230$ мкм, а генеральные дисперсии $\sigma_1^2 = h_1^2/12$ и $\sigma_2^2 = h_2^2/12$, где $h_1 = h_2 = h = 20$ мкм – ширина интервалов распределения длин ветвей, которая бралась одинаковой.

Распределение значений функции $T(x; R_m)$ (5) отличается от равномерного на интервале. Согласно центральной предельной теореме [14,15], выборочные средние являются несмещенной состоятельной асимптотически нормально распределенной оценкой генерального среднего. Критерий различимости для значений функции (2) определен для выборочных средних. Такой выбор позволяет сравнивать выборки значений в случае разных законов распределения длин. Поскольку выборочные средние значений функции (2) для двух выборок ветвей модели: $\tilde{M}[T_1(x; R_m)]$ и $\tilde{M}[T_2(x; R_m)]$, как и разность между ними $\Delta\tilde{M}[T(x; R_m)] = |\tilde{M}[T_1(x; R_m)] - \tilde{M}[T_2(x; R_m)]|$, являются случайными величинами, то для разности можно построить доверительный интервал:

$$[\Delta M[T(x; R_m)] - u_p \cdot D(\Delta\tilde{M}[T(x; R_m)]); \Delta M[T(x; R_m)] + u_p \cdot D(\Delta\tilde{M}[T(x; R_m)])], \quad (8)$$

где $\Delta M[T(x; R_m)] = |M[T_1(x; R_m)] - M[T_2(x; R_m)]|$ – генеральная разность средних значений функции (2), $D(\Delta\tilde{M}[T(x; R_m)]) = \sqrt{\sigma_{T1}^2/n_1 + \sigma_{T2}^2/n_1}$ – дисперсия выборочных средних значений функции (2), σ_{Ti} – генеральная дисперсия значений функции (2) для i -той выборки ветвей. Выражения для математического ожидания и дисперсии значений функции $T(x; R_m)$ при равномерном на интервале распределении длин ветвей дендритов приведены в приложении I. Величина u_p – квантиль уровня P нормального распределения – находится по таблицам для функции Лапласа $\Phi(u_p) = P$. В [15] предлагается выбирать уровень $P = (1 + p)/2$, где p – доверительная вероятность. В данной работе выбрана доверительная вероятность $p = 0,95$, которой соответствует $P = 0,975$ и $u_p = 1,96$.

Критерий различимости для модели, состоящей из двух выборок дендритных кабелей, определен так: выборки ветвей различимы по эффективности передачи тока с вероятностью p , если левая (меньшая) граница доверительного интервала (8) равна или превосходит разрешающую способность δ_T .

$$\Delta M[T(x; R_m)] - u_p \cdot D(\Delta\tilde{M}[T(x; R_m)]) \geq \delta_T. \quad (9)$$

Решение уравнения относительно маршрутной координаты x точки инъекции тока, полученного из условия (9) при знаке равенства, дает выражение для границы различимости групп дендритных кабелей второй модели по $T(x; R_m)$ (выражения из-за их громоздкости приведены в приложении II).

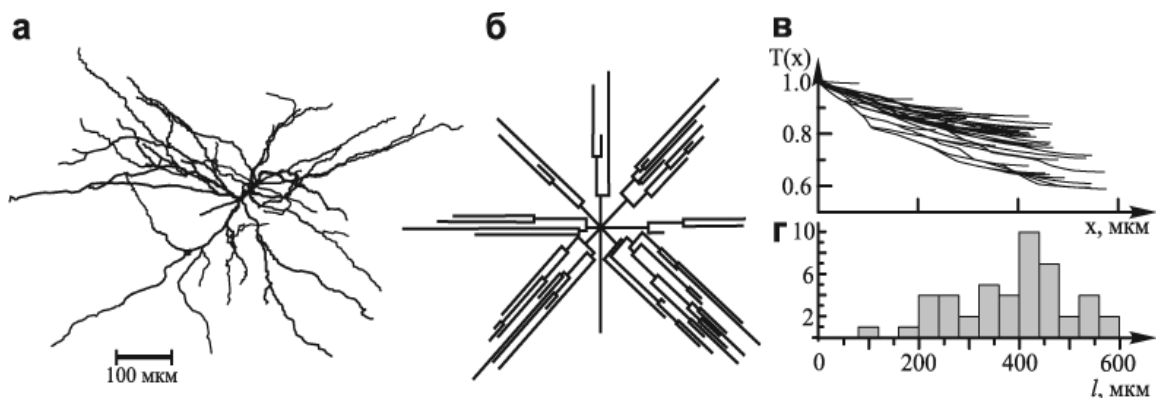


Рис. 1. а – реконструированный отводящий мотонейрон крысы; б – дендрограмма мотонейрона; в – изображение пассивной электрической структуры нейрона при $R_m = 10 \text{ кОм} \cdot \text{см}^2$, $R_i = 100 \text{ Ом} \cdot \text{см}$. г – гистограмма значений длин дендритных маршрутных мотонейрона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Компьютерная реконструкция дендритного ветвления отводящего мотонейрона крысы показана на Рис.1,а. На Рис.1,б показана дендрограмма (диаграмма Шолла [16]), а на Рис.1,в – электротоническая структура этого мотонейрона в виде дерева профилей функции $T(x; R_m)$, рассчитанная для $R_m = 10 \text{ кОм} \cdot \text{см}^2$ при помощи программы NEURON [10]. Рис.1,г показывает гистограмму значений длин дендритных маршрутов реконструированного мотонейрона, который можно рассматривать как стохастическую структуру.

Как видно на гистограмме, длины большинства ветвей распределены от 200 до 600 мкм. Распределение длин ветвей можно считать трёхмодальным, моды которого наблюдаются на гистограмме вблизи значений 250, 400-450 (главная мода) и 550 мкм. Эти моды можно соотнести с группами ветвей дендритного ветвления, с большим межгрупповым и небольшим внутригрупповым различием в длинах. На электротонической структуре профили, соответствующие ветвям самой длинной группы выделяются в отдельную группу с низкой эффективностью соматопетальной передачи тока, а профили, соответствующие ветвям самой короткой группы – не выделяются.

Плотность распределения функции эффективности передачи тока

Плотность вероятности распределения длин ветвей для первой модели стохастического дендритного ветвления показана на Рис. 2,а и 3,а. В первом эксперименте (Рис. 2,а) длины были распределены равномерно на интервале от $l_0 = 300$ до $l_1 = 450$ мкм, а во втором (Рис. 3,а) – нормально с теми же, что и в первом значениями средней длины ($\langle l \rangle = 375$ мкм) и дисперсией ($\sigma = 43,3$ мкм). На Рис. 2,б и 3,б показаны дендрограммы (диаграммы Шолла [16]), отображающие структуру модели – выборку из 20-ти однородных кабелей, длины которых случайны и принадлежат соответственно равномерному на интервале и нормальному распределениям. На Рис. 2,в и 3,в отображена электротоническая структура для соответствующей выборки дендритных кабелей, рассчитанная для удельного сопротивления мембраны $R_m = 5 \text{ кОм} \cdot \text{см}^2$. Электротоническая структура отображается в виде группы профилей функции (2), каждый из которых соответствует ветви модели и показывает эффективность пассивной передачи тока в сому ($x = 0$) от расположенного на расстоянии x одиночного источника.

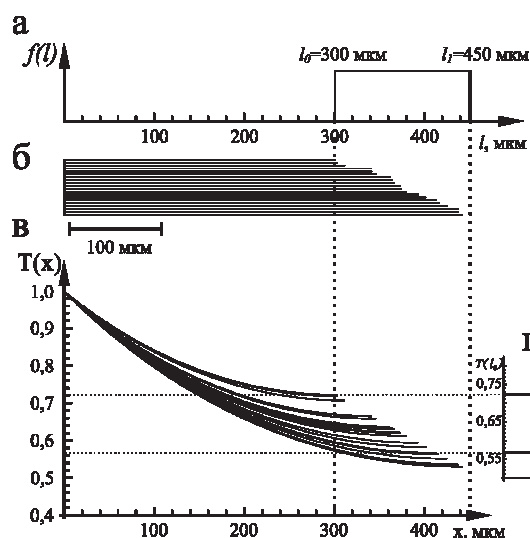


Рис. 2. а – плотность равномерного распределения на интервале длин ветвей; б – дендрограмма модели; в – изображение пассивной электрической структуры модели при $R_m = 5 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$; г – плотность распределения значений функции $T(x)$ на маршрутном расстоянии $x = 300 \text{ мкм}$.

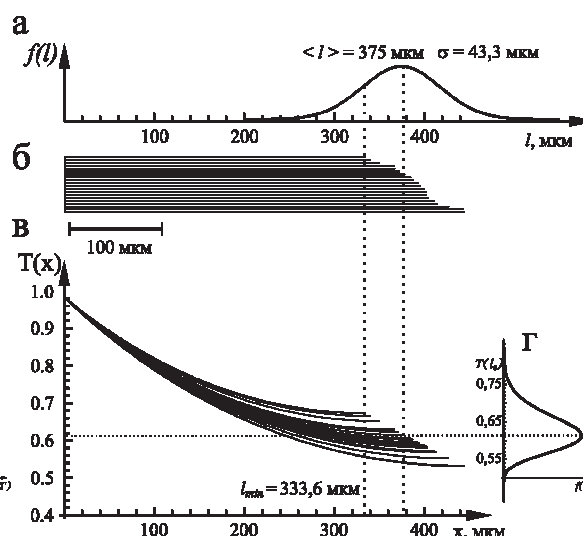


Рис. 3. а – плотность нормального распределения длин ветвей; б – дендрограмма модели; в – изображение пассивной электрической структуры модели при $R_m = 5 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$; г – плотность распределения значений функции $T(x)$ на маршрутном расстоянии $x = 333,6 \text{ мкм}$.

На Рис. 2, г показана плотность вероятности распределения значений функции $T(x; R_m)$ для равномерно распределенных на интервале длин ветвей на маршрутном расстоянии $x = 300 \text{ мкм}$ – левая граница интервала распределения длин для выборки кабелей на Рис. 2,б. Как видно из рисунка, распределение $T(x; R_m)$ уже не является равномерным на интервале. Его характерной особенностью является сдвиг плотности вероятности в сторону меньших значений эффективности передачи тока. Эта особенность сохраняется при любых значениях параметров модели: удельного сопротивления мембраны и цитоплазмы, а так же на любом маршрутном расстоянии x от сомы.

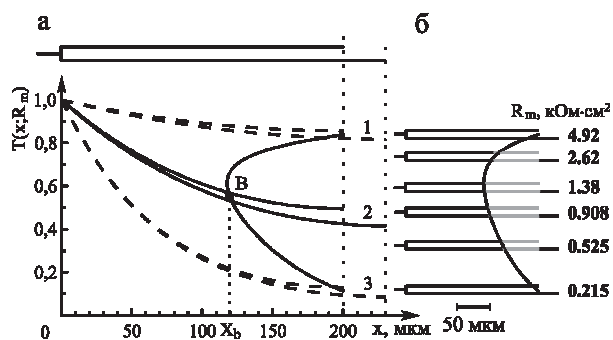


Рис. 4. а – Модель простейшей асимметричной дендритной бифуркации (сверху) и её электротоническая структура, построенная для $R_m = 4,92$ (пара профилей 1), $0,908$ (пара профилей 2) и $0,215 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$ (пара профилей 3). Линия В показывает изменение положения границы различимости ветвей по $T(x; R_m)$. б – для разных значений R_m граница различимости разделяет дендрограмму модели на две области: серая – в пределах которой асимметричные ветви различаются и черная – не различаются по $T(x; R_m)$.

На Рис. 3, г показана плотность распределения вероятности значений функции $T(x; R_m)$ для нормально распределенных длин ветвей на маршрутном расстоянии $x = 333,6 \text{ мкм}$ – длина самой короткой в выборке на Рис. 3,б ветви. Для нормально распределенных значений длины так же характерно смещение максимума распределения функции $T(x; R_m)$ в сторону меньших значений.

Различение метрически асимметричных ветвей по $T(x; R_m)$

Дендрограмма метрически асимметричной дендритной бифуркации показана в верхней части на Рис. 4,а. Длины ветвей равны 200 и 230 мкм. Ниже показана электротоническая

структура этой модели для разных значений удельного сопротивления мембраны: $R_m = 4,92 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$ – пара профилей (1), $0,908 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$ – пара профилей (2) и $0,215 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$ – пара профилей (3). Сплошная линия **В** показывает изменение положения границы области различимости (7) метрически асимметричных ветвей по $T(x; R_m)$, размеры которой более наглядно показаны на дендрограммах модели на Рис. 4,б серым цветом. Размер дистальной области дендритной бифуркации характерным образом зависит от удельного сопротивления мембраны: при $R_m > 4,92 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$ и $R_m < 0,215 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$ разница в эффективности передачи тока от эквидистантных точечных источников метрически асимметричными ветвями модели нигде не превышает разрешающей способности. Следовательно, за пределами указанного диапазона R_m согласно определенному для данной модели критерию различимости, метрически асимметричные ветви дендритной бифуркации не различаются по $T(x; R_m)$. Внутри указанного диапазона при уменьшении R_m электротоническое различие между асимметричными ветвями нарастает и достигает максимума в наиболее удаленной от сомы точке при $R_m = 0,908 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$. При этом растет размер дистальной области модели, в пределах которой электротонические различия между ветвями превышают разрешающую способность. Следует отметить, что максимального размера эта область достигает при $R_m = 1,38 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$. Дальнейшее уменьшение удельного сопротивления мембраны приводит к уменьшению разности $\Delta T(x; R_m)$ и уменьшению размеров дистальной области различимости. Такое поведение эффективности передачи тока для метрически асимметричной дендритной бифуркации объясняется различием чувствительности функции $T(x; R_m)$ для короткой и длинной ветвей к изменению удельного сопротивления мембраны. Детально вопросы, связанные с различной чувствительностью функции $T(x; R_m)$ для метрически асимметричных ветвей рассмотрены в работе [17].

Влияние стохастического характера дендритного ветвления на различение метрически асимметричных ветвей по $T(x; R_m)$

Дендрограмма модели стохастического асимметричного дендритного ветвления, состоящего из двух групп однородных пассивных ветвей, выходящих из общей точки, показана на Рис. 5,б. Длины ветвей случайны и образуют две выборки объемом $n_1 = n_2 = 20$, распределенных равномерно на интервалах $[190; 210]$ мкм – группа коротких ветвей и $[220; 240]$ мкм – группа длинных ветвей (Рис. 5,а). На Рис. 5,в показана электротоническая структура модели, построенная для $R_m = 8,0$ (группы профилей 1), $3,0$ (группы профилей 2) и $1,0 \text{ кОм}\cdot\text{см}^2$ (группы профилей 3). Справа показаны распределения значений $T(x; R_m)$ для соответствующих групп на маршрутном расстоянии $x = 190$ мкм – минимальная возможная длина ветви в данной модели. Линия **В** показывает как изменяется маршрутная координата границы области различимости по $T(x; R_m)$ для данной выборки значений длин. Она рассчитана по формуле (7) как для асимметричной дендритной бифуркации, длины ветвей которой равны соответственно выборочным средним длинам для каждой группы.

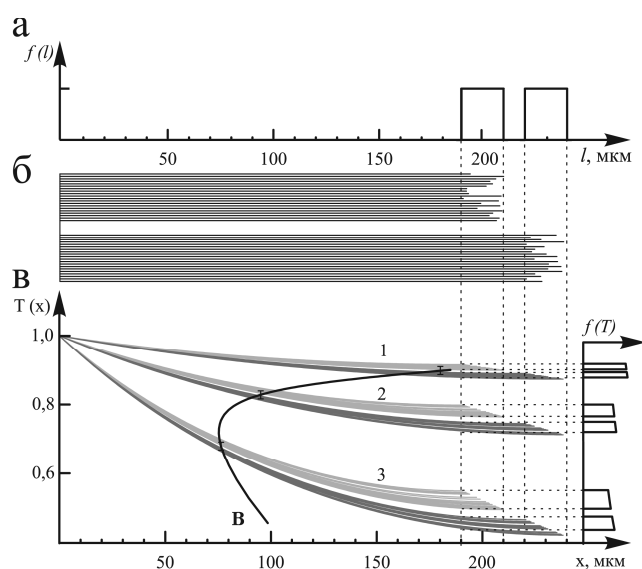


Рис. 5. Модель стохастического асимметричного дендритного ветвления: а – плотность вероятности распределения длин групп ветвей. Группа коротких ветвей распределена равномерно на интервале [190; 210], а группа длинных – [220; 240] мкм. б – дендрограмма модели, в – электротоническая структура модели, построенная для $R_m = 8,0$ (группы профилей 1), 3,0 (группы профилей 2) и 1,0 $\text{кОм}\cdot\text{см}^2$ (группы профилей 3). Справа – распределения значений $T(x; R_m)$ для соответствующих групп на маршрутном расстоянии $x = 190$ мкм. Линия **В** – граница дистальной области различимости групп ветвей по $T(x; R_m)$.

На Рис. 6 на плоскости, где по оси ординат отложено удельное сопротивление мембраны, а по оси абсцисс – маршрутное расстояние эквидистантных точек модели, показано положение границы области различимости модели асимметричной бифуркации (линия 1 на Рис. 4) и границы 95-процентного доверительного интервала для нее (пунктирные линии 2 и 3) – выражение (8). Серая линия 4 показывает как смещается граница различимости, построенная по критерию для асимметричной дендритной бифуркации, длины ветвей которой равны выборочным средним длин стохастической модели, показанной на Рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

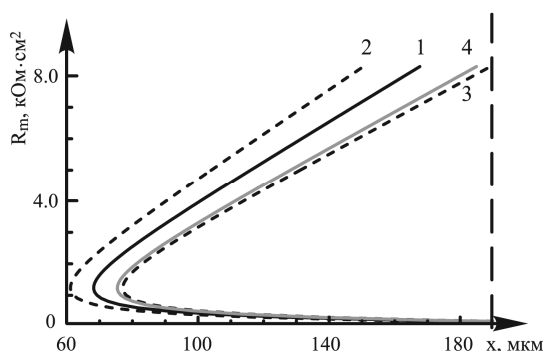


Рис. 6. 1 – линия, вдоль которой смещается граница области различимости по $T(x; R_m)$ ветвей модели асимметричной дендритной бифуркации, показанной на Рис. 3. Пунктирные линии 2 и 3 – границы 95-процентного доверительного интервала для линии 1. Серая линия 4 – линия, вдоль которой смещается граница различимости, построенная по критерию для асимметричной дендритной бифуркации, длины ветвей которой равны выборочным средним длин стохастической модели, показанной на Рис. 4.

Обоснование выбора модели

В данной работе ставилась задача исследовать влияние случайного характера длины дендритных ветвей на электротоническую структуру нейрона. Электротоническая (пассивная электрическая) структура строилась в виде дерева профилей функции $T(x)$ – эффективность пассивной соматопетальной передачи тока от одиночных точечных источников. Выбор именно такого представления электрической структуры нейрона обусловлен современным представлением о генерации выходного разряда нейрона; например, в рамках наиболее популярной модели “integrate-and-fire” [18]. Согласно этой модели, одиночный

или пачка потенциалов действия генерируются в триггерной зоне (область на границе сомы и аксона) в том случае, когда отклонение мембранного потенциала от потенциала покоя (деполяризация мембраны) превышает пороговое значения. Деполяризация мембраны в триггерной зоне возникает вследствие поступления туда заряда, доставляемого осевым током, который формируется в результате пространственной и временной интеграции множества инжектированных во внутриклеточную среду синаптических токов. Функция $T(x)$ принимает значения от 0 до 1 и показывает эффективность инъекции тока в ту или иную точку поверхности дендритов с точки зрения пассивной доставки заряда в сому, то есть, влияния на выходной разряд нейрона. Эта функция рассчитывается, как позиционно-зависимый коэффициент эффективности передачи тока [8] в сому нейрона от одиночного источника, расположенного на ветви дендрита на маршрутном расстоянии x от сомы.

Несмотря на то, что для мембраны дендритных отростков нейронов характерны не только пассивные но и активные электрические свойства [19–21], в данной работе рассматривались лишь модели с пассивной мембраной. Такое упрощение считается обоснованным, поскольку, во-первых, отсутствуют точные данные о распределении и составе набора ионных каналов, которые обуславливают активные электрические свойства мембраны разных типов нейронов. Во-вторых, фактор геометрии является настолько существенным, что его влияние на различие электрических передаточных свойств проявляется как в случае пассивных, так и активных дендритов [12,22,23].

Ещё одним упрощением рассмотренной в работе модели является использование неразветвленных дендритов с условием отсутствия концевой утечки тока, что не является характерным для реальных дендритных ветвлений. Такое упрощение считается обоснованным с точки зрения поставленной задачи. Во-первых, любую нетерминальную дендритную ветвь, можно представить, как ветвь с ненулевой и конечной концевой проводимостью утечки. Во-вторых, как было показано в работе [17], характер функции $T(x)$, а так же её производной по параметру R_m (что отражает её чувствительность к изменению данного параметра), качественно не изменяется, если концевую проводимость утечки считать равной нулю. Это существенно упрощает математические выражения, что позволяет провести их анализ в условиях статистической модели без потери качества по существу рассматриваемого в работе вопроса.

Влияние стохастического характера длины дендритов на их электротоническую структуру

Отношение к дендритному ветвлению нейронов как к стохастической древовидной структуре использовано в работе [2] для упрощения его описания. Такое упрощение, названное “экономным” описанием нейрона, позволяет значительно сократить количество морфометрических данных, описывающих дендритную структуру, а так же построить стохастические искусственные дендритные структуры, статистические параметры которых будут повторять статистические свойства реконструированных реальных нейронов [3–7]. Поскольку процесс построения такой стохастической модели значительно менее трудоемкий, нежели получение данных о реальных нейронах, то становится актуальным вопрос об адекватности передачи такими моделями свойств реальных нейронов с функциональной точки зрения. Необходимо ли для моделирования электрофизиологических процессов и далее накапливать базы данных о структуре реальных нейронов [3,24] или же достаточно собрать достоверную статистическую информацию о разных классах нейронов, которая позволит строить статистические

модели, достоверно отражающие функциональные возможности реальных клеток? Этот аспект моделирования электрических свойств сложных нейронов пока не был всесторонне рассмотрен.

Еще один аспект, касающийся адекватности передачи электрофизиологических свойств моделями, построенными на данных компьютерной реконструкции реальных нейронов, рассмотрен в работах [25,26]. Это морфометрический шум – ошибки, накапливаемые в процессе подготовки образцов нервной ткани, окрашивания нейронов, их оцифровки и последующей компьютерной реконструкции. Как было показано в работе [26], такой морфометрический шум, который носит случайный характер, может вносить значительные возмущения в электротоническую структуру реконструированного нейрона. Для исследования вопросов, возникающих при моделировании процессов передачи электрических сигналов в геометрически сложных дендритных структурах, необходимо понять: как в таких моделях проявляет себя случайный асимметричный характер длин ветвей дендритов.

Исследование первой модели стохастического дендритного ветвления, представляющего собой выборку однородных ветвей случайной длины с пассивной мембраной показало характерное изменение формы распределения значений функции $T(x; R_m)$ по сравнению с распределением длин ветвей. В обоих случаях симметричных относительно среднего значения, равномерного на интервале (Рис. 2) и нормального (Рис. 3) распределений длин ветвей, для любых значений x и R_m распределение значений эффективности передачи тока становилось асимметричным относительно среднего значения со смещением плотности вероятности в сторону меньших значений. Такое свойство функции $T(x; R_m)$ может приводить преимущественно к занижению оценки эффективности передачи тока при замене данных о геометрии реальных нейронов статистическими моделями. Для крупных нейронов со сложной стохастической геометрией (например, мотонейрона, показанного на Рис. 1) эта особенность так же способствует образованию плотных групп профилей функции $T(x; R_m)$ – профили, соответствующие ветвям, длины которых случайны, будут более плотно распределены в области меньших значений $T(x; R_m)$. Это приводит к некоторой структуризации электротонической структуры стохастического дендритного ветвления [11,27]. Плотная группа профилей функции $T(x; R_m)$ означает наличие группы ветвей, электрические передаточные свойства которых более схожи по сравнению с другими ветвями, не входящими в данную группу, что может иметь влияние на формирование выходного разряда нейрона.

Так же описанное свойство функции $T(x; R_m)$ может приводить к тому, что случайные ошибки, возникающие при измерении длины ветвей дендритного ветвления, равновероятные как в сторону занижения, так и в сторону завышения, в среднем будут приводить к занижению эффективности передачи тока реконструированным дендритным ветвлением. Однако, для того, чтобы этот эффект играл заметную роль в формировании электротонической структуры нейрона, необходимо чтобы либо дисперсия распределения либо объем выборки длин ветвей были достаточно большими.

Вторая модель (Рис. 5), состоящая из двух групп однородных пассивных ветвей, длины которых случайны, но распределены на разных, непересекающихся интервалах, демонстрирует возможность применения предложенного критерия различения ветвей дендритов по эффективности передачи тока (Рис. 4) так же для изучения структуры стохастически сложных нейронов. При этом, граница и размер дистальной области, где возможно различение групп ветвей по $T(x; R_m)$ согласно предложенному критерию, становятся случайными величинами, а размер доверительного интервала

для границы будет зависеть от удельного сопротивления мембраны (Рис. 6). Доверительный интервал сужается при уменьшении R_m от больших значений, достигает минимального значения при таком R_m , когда граница области различимости максимально приближается к соме, а при дальнейшем уменьшении R_m резко возрастает. Из этого можно заключить, что стохастический характер дендритного ветвления наиболее сильно затрудняет различение групп ветвей разной длины по $T(x; R_m)$ при низких и, в меньшей степени, при высоких значениях удельного сопротивления мембраны, которое может существенно меняться вследствие приходящей на нейрон внешней синаптической активности [28]. Существует некоторый промежуточный диапазон значений R_m , в котором влияние фактора стохастической геометрии на различение особенностей электротонической структуры нейрона [11,27] становится минимальным.

ВЫВОДЫ

Для двух моделей стохастического пассивного дендритного ветвления изучено влияние случайного характера длины ветвей на электротоническую структуру. На первой модели показано, что симметричное относительно среднего значения распределение длин ветвей трансформируется в асимметричное, смещенное в сторону меньших значений, распределение значений эффективности передачи этими ветвями тока от одиночных источников в сому. На второй модели асимметричного стохастического ветвления показано, что случайный характер длины ветвей дендритов наиболее существенно вносит неопределенность в различение групп ветвей по эффективности передачи тока при низких и, в меньшей степени, при высоких значениях R_m , но в меньшей степени – в некотором среднем диапазоне значений удельного сопротивления мембраны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hillman D.E. // In book: "The Neurosciences: Fourth Study Program." –Cambridge, MA., MIT Press, 1979 Chap.27, P.477–498.
2. Burke R.E., Marks W.M., Ulfhake B. // J. Neurosci. 1992. V.12(6). P. 2403–2416.
3. Ascoli G.A. // Anat. Rec. 1999. V.257(6). P.195–207.
4. Ascoli G.A., Krichmar J.L., and oth. // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 2001. V.356, P.1131–1145.
5. Ascoli G.A. // Network: Comput. Neural Syst. 2002. V.13. P.247–260.
6. Бондаренко Я.С. // Мат. маш. и сист. 2006. Т.1. С.13–27.
7. Donohue D.E., Ascoli G.A. // PLoS Comput. Biol. 2008. V.4(6). P.1–15.
8. Barrett J., Crill W. // J. Physiol. 1974. V.239. P.325–345.
9. Bras H., Gogan P., Tyč-Dumont S. // Neuroscience. 1987. V.22(3). P.947–970.
10. Hines M.L., Carnevale N.T. // Neural Comput. 1997. V.9. P.1179–1209.
11. Korogod S.M., Bras H., and oth. // Eur. J. Neurosci. 1994. V.6. P.1517–1527.
12. Korogod S.M., Kulagina I.B., and oth. // J. Comp. Neurol. 2000. V.422. P.18–34.
13. Jack J.J.B., Noble D., Tsien R.W. // Electric Current Flow in Excitable Cells. "Clarendon", OXFORD. 1975
14. Гмурман В.Е. // "Теория вероятности и математическая статистика". М., "Высшая Школа", 1972, 184с.
15. Браунли К.А. // "Статистическая теория и методология в науке и технике". М., "Наука", 1977, 408с.
16. Sholl D.A. // J. Anat. 1953. V.87. P.387–406.
17. Korogod S.M., Kaspirzhny A.V. // Biol. Cybern. 2008. V.98(2). P.87–100.
18. Gerstner W., Kistler W.M. "Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity": Cambridge University Press, 2002.-494p.
19. Magee J.C. Johnston D. // J. Physiol. 1995. V.487. 67–90.
20. Hoffman D.A. Magee J.C. and oth. // Nature. 1997. V.387. P.869–875.
21. Cook E.P., Johnston D. // J.Neurophysiol. 1997. V.78. P.2116–2128.
22. Korogod S.M., Kulagina I.B. // Biol. Cyb. 1998. V.79. P.231–240.
23. Emri Z.S., Antal K., and oth. // Neurosci. 2001. V.104(4). P.1013–1026.
24. Shepherd G.M., Mirsky J.S., and oth. // TINS 1998. V.21(11). P.460–468.
25. Horcholle-Bossavit G., Gogan P., and oth. // J. Neurosci. Methods. 2000. V.95. P.83–93.
26. Kaspirzhny A.V., Gogan P., and oth. // Network: Comput. Neural Syst. 2002. V.13. P.357–380.
27. Каспиржный А.В. // Біофізичний вісник. 2007. Т.19(2). С.80–86.
28. Paré D., Shink E., and oth. // J. Neurophysiol. 1998. V.79. P.1450–1460.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Матожидание функции (2) при равномерном на интервале распределении длин ветвей дендритов:

$$M[T(x; R_m)] = ch(x/\lambda(R_m)) - \frac{\lambda(R_m)}{h} \cdot sh(x/\lambda(R_m)) \cdot \ln\left(\frac{ch(l_{\max}/\lambda(R_m))}{ch(l_{\min}/\lambda(R_m))}\right), \quad (10)$$

где $l_{\max} = m + h/2$ – верхняя, а $l_{\min} = m - h/2$ – нижняя граница интервала распределения длин ветвей. Квадрат дисперсии функции (2) равен:

$$\sigma^2[T(x; R_m)] = sh^2(x/\lambda(R_m)) \cdot \left[1 - \frac{\lambda^2(R_m)}{h^2} \cdot \ln^2\left(\frac{ch(l_{\max}/\lambda(R_m))}{ch(l_{\min}/\lambda(R_m))}\right) - \frac{\lambda(R_m)}{h} \cdot (th(l_{\max}/\lambda(R_m)) - th(l_{\min}/\lambda(R_m))) \right] \quad (11)$$

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Выражение для границы различимости по $T(x; R_m)$ групп дендритных кабелей второй модели:

$$X_B(R_m) = \lambda(R_m) \cdot Arsh\left[\frac{\delta_T}{A(R_m) - u_P \sqrt{B_1(R_m)/n_1 + B_2(R_m)/n_2}}\right], \quad (12)$$

где:

$$A(R_m) = \frac{\lambda(R_m)}{2\sqrt{3}} \cdot \left[\frac{1}{\sigma_2} \ln\left(\frac{ch\left(\frac{m_2 + \sigma_2\sqrt{3}}{\lambda(R_m)}\right)}{ch\left(\frac{m_2 - \sigma_2\sqrt{3}}{\lambda(R_m)}\right)}\right) - \frac{1}{\sigma_1} \ln\left(\frac{ch\left(\frac{m_1 + \sigma_1\sqrt{3}}{\lambda(R_m)}\right)}{ch\left(\frac{m_1 - \sigma_1\sqrt{3}}{\lambda(R_m)}\right)}\right) \right], \quad (13)$$

$$B_i(R_m) = 1 - \frac{\lambda^2(R_m)}{12\sigma_i^2} \cdot \ln^2\left(\frac{ch\left(\frac{m_i + \sigma_i\sqrt{3}}{\lambda(R_m)}\right)}{ch\left(\frac{m_i - \sigma_i\sqrt{3}}{\lambda(R_m)}\right)}\right) - \frac{\lambda(R_m)}{\sigma_i\sqrt{3}} \cdot \frac{sh\left(\frac{2\sqrt{3} \cdot \sigma_i}{\lambda(R_m)}\right)}{ch\left(\frac{2m_i}{\lambda(R_m)}\right) + ch\left(\frac{2\sqrt{3} \cdot \sigma_i}{\lambda(R_m)}\right)}; \quad i = 1, 2. \quad (14)$$